

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Титовой Екатерины Валерьевны
«Действие митохондриально-направленных антиоксидантов на
трансформированные фибробласты человека в культуре», представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.22 Клеточная биология**

Современная клеточная биология и онкология активно изучают роль окислительно-восстановительных процессов в регуляции фундаментальных клеточных функций, включая пролиферацию, дифференцировку и миграцию. Особое внимание уделяется митохондриям как основному источнику активных форм кислорода (АФК) в клетке и их роли в патогенезе опухолевых заболеваний. В этом контексте исследования, направленные на изучение влияния митохондриально-направленных антиоксидантов (мАО) на трансформированные клетки, представляют значительный научный интерес как с теоретической, так и с прикладной точек зрения. Преимуществом мАО является их высокая эффективность: они действуют в значительно меньших концентрациях по сравнению с классическими антиоксидантами, что позволяет снизить риск неблагоприятного влияния на нормальные клетки при возможном терапевтическом применении. мАО способны избирательно накапливаться в опухолевых клетках, модулируя их окислительно-восстановительный статус, и при этом минимально воздействовать на здоровые клетки. Таким образом, изучение механизмов действия данного класса веществ остаётся сложной, но исключительно важной задачей современной молекулярной онкологии и биологии опухолевой клетки.

Научная новизна работы Титовой Е.В. заключается в комплексном изучении механизмов действия мАО на морфофункциональные характеристики трансформированных фибробластов человека. Автором впервые исследовано влияние этих соединений на пространственно-структурную организацию актинового цитоскелета, включая распределение β - и γ -изоформ актина, а также на систему фокальных контактов и экспрессию белка зрелых фокальных контактов винкулина. Особенно ценным является обнаружение способности мАО индуцировать фенотипическую нормализацию трансформированных клеток через восстановление β -актиновых стресс-фибрилл и появление признаков миофибробластной дифференцировки.

Методологическая основа исследования характеризуется высоким уровнем исполнения. Автор продемонстрировал владение широким спектром современных

методов клеточной биологии. Особую ценность представляет использование как культур нормальных клеток (нормальные фибробласты кожи HSCF, легочные миофибробласты MRC-5), так и клеточных моделей разной степени трансформации (вирус-трансформированные производные клеток MRC-5 – линии MRC5-V1 и MRC5-V2, а также опухолевые линии HT1080 и RD), что позволяет провести сопоставительный анализ действия мАО на клетки с различным уровнем неопластической трансформации и фенотипом.

Особую научный интерес представляют результаты, свидетельствующие о способности мАО подавлять пролиферацию опухолевых клеток через модуляцию клеточного цикла и снижение активности киназ семейства Aurora. Автором убедительно показано, что снижение уровня митохондриальных АФК приводит к задержке клеток на стадии G2/M, увеличению продолжительности митоза, формированию многоядерных клеток, а также индукции апоптоза (в клетках рабдомиосаркомы). Эти данные открывают перспективу использования мАО в качестве потенциальных агентов, способных нормализовать морфофункциональные характеристики неопластически трансформированных клеток.

Практическое значение работы определяется возможностью применения полученных результатов при разработке новых агентов, обладающих противоопухолевой активностью. Выявленные механизмы действия мАО на цитоскелетную организацию и клеточный цикл могут служить основой для создания новых фармакологических препаратов, обладающих избирательным действием на опухолевые клетки.

Автореферат диссертации составлен грамотно, структурирован логично, содержит исчерпывающую характеристику работы. Основные положения диссертации достаточно аргументированы и подтверждены экспериментальными данными. Результаты исследования опубликованы в 5 научных работах в ведущих рецензируемых журналах, что подтверждает их научную значимость и новизну. Автор продемонстрировал глубокое знание литературы по проблеме исследования, освоение современных методов клеточной биологии и умение интерпретировать полученные результаты.

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Полученные соискателем выводы полностью соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

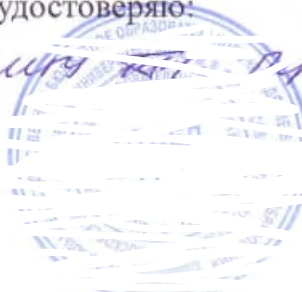
Таким образом, исходя из сведений, изложенных в автореферате, диссертационная работа Титовой Екатерины Валерьевны на тему «Действие митохондриально-направленных антиоксидантов на трансформированные фибробласты человека в культуре» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации в полной мере соответствует специальности 1.5.22 Клеточная биология (по биологическим наукам). Диссертация Титовой Е.В. отвечает критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Титова Екатерина Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология.

Кандидат биологических наук,
научный сотрудник лаборатории репарации и регенерации тканей
Центра регенеративной медицины
Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
Григорьева Ольга Александровна
Телефон: _____
Email: _____

11.11.2015

Подпись Григорьевой О.А. удостоверяю:

Зам. наг. в/к ишоп ишр  Григорьева О.А.